



TITLE:

DNA損傷処置に対する静止期腫瘍細胞における各種遺伝子産物の反応の検出

AUTHOR(S):

増永, 慎一郎

CITATION:

増永, 慎一郎. DNA損傷処置に対する静止期腫瘍細胞における各種遺伝子産物の反応の検出. 2003

ISSUE DATE:

2003-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/84820>

RIGHT:

p.9-75は学術雑誌掲載論文の抜き刷り、出版社に著作権許諾が得られていないため未掲載。

DNA損傷処置に対する静止期腫瘍細胞における 各種遺伝子産物の反応の検出

(研究課題番号13470184)

平成13年度・平成14年度科学研究費補助金
(基盤研究(B)(2)・一般研究)

研究成果報告書

平成15年3月



研究代表者 増永慎一郎
(京都大学原子炉実験所・助教授)

科研
2002
214

研究組織

研究代表者：増永慎一郎（京都大学原子炉実験所・助教授）

研究分担者：今堀良夫（京都府立医科大学医学部・助教授）

研究分担者：安平進士（京都大学原子炉実験所・助手）

研究経費

平成13年度	3,000千円
平成14年度	1,800千円
合 計	4,800千円

研究発表

1) 学会誌等（文献）

- 1) Hiraoka M, Mitsumori M, Nagata Y, Horii N, Kanamori S, Kimura H, Okumura S, Okuno Y, Koishi M, **Masunaga S**, Akuta K and Nishimura Y.: Current status of clinical hyperthermic oncology in Japan. In 'Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain', ed. by M. Kosaka, T. Sugahara, K.L. Schmidt and E. Simon. Springer-Verlag, Tokyo, pp. 471-479, 2001.
- 2) **Masunaga S**, Ono K, Sakurai Y, Hori H, Takagaki M, Kobayashi T, Suzuki M, Kinashi Y and Akaboshi M.: Applicability of combination with tirapazamine in boron neutron capture therapy: concerning the effect on quiescent tumor cell populations within solid tumors. Frontiers in Neutron Capture Therapy, eds. by M. F. Hawthorne, K. Shelly and R. J. Wiersema, 2001, pp. 1335-1342.
- 3) **Masunaga S**, Ono K, Sakurai Y, Suzuki M, Takagaki M, Kobayashi T, Kinashi Y and Akaboshi M.: Behaviors of cells in different proliferative states within solid tumors in boron and gadolinium neutron capture therapy when irradiated with two different cadmium ratio neutrons. Frontiers in Neutron Capture Therapy, eds. by M. F. Hawthorne, K. Shelly and R. J. Wiersema, 2001, pp. 1343-1350.
- 4) Kinashi Y, **Masunaga S**, Suzuki M, Takagaki M and Ono K.: Mutagenic effects at HPRT locus in Chinese hamster ovary (CHO) cells induced by epi-thermal and thermal neutrons. Frontiers in Neutron Capture Therapy, eds. by M. F. Hawthorne, K. Shelly and R. J. Wiersema, 2001, pp. 1317-1322.
- 5) Takagaki M, Ono K, **Masunaga S**, Kinashi Y, Sakurai Y, Kobayashi T, Miyatake S, and Hashimoto N: ^{10}B quantitative determination in the ppb range by particle tracks reading for boron neutron capture therapy. J Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 247(2), 389-392, 2001.
- 6) Takagaki M, Powell W, Sood A, Spielvogel BF, Hosmane NS, Kirihaata M, Ono K, **Masunaga S**, Kinashi Y, Miyatake S and Hashimoto N: Boronated dipeptide borotrimethylglycylphenylalanine as a potential boron carrier in boron neutron capture therapy

- for malignant brain tumors. *Radiat Res*, 156(1), 118-122, 2001.
- 7) **Masunaga S**, Ono K, Suzuki M, Kinashi Y and Takagaki M.: Radiobiologic significance of apoptosis and micronucleation in quiescent cells within solid tumors following γ -ray irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49(5), 1361-1368, 2001.
 - 8) **Masunaga S**, Ono K, Suzuki M, Nishimura Y, Kinashi Y, Takagaki M, Hori H, Nagasawa H, Uto Y, Tsuchiya I, Sadahiro S and Murayama C.: Radiosensitization effect by combination with paclitaxel *in vivo* including the effect on intratumor quiescent cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(4), 1063-1072, 2001.
 - 9) **Masunaga S**, Ono K and Hori H.: Exploiting tumor hypoxia in the treatment of solid tumors. *Jpn J Hyperthermic Oncol*, 17(1), 13-22, 2001.
 - 10) Kinashi Y, Sakurai Y, **Masunaga S**, Takagaki M and Ono K.: Sensitizing effect of the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor Wortmannin on thermal neutron irradiation with or without boron compound. *Radiat Med*, 19 (1), 27-32, 2001.
 - 11) **Masunaga S**, Ono K, Sakurai Y, Takagaki M, Kobayashi T, Kinashi Y and Suzuki M.: Evaluation of apoptosis and micronucleation induced by reactor neutron beams with two different cadmium ratios in total and quiescent cell populations within solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(3), 828-839, 2001.
 - 12) **Masunaga S**, Sakurai Y, Kobayashi T, Hasegawa Y, Takagaki M, Kinashi Y and Ono K.: Radiobiological characteristics of reactor neutron beams based on reoxygenation phenomena in murine solid tumors. *Experimental Oncology*, 23(1), 17-22, 2001.
 - 13) **Masunaga S**, Ono K, Hori H, Suzuki M, Kinashi Y, Takagaki M, Kasai S, Nagasawa H and Uto Y.: Change in oxygenation status in intratumor total and quiescent cells following various DNA-damaging treatments. *Radiother Oncol*, 57, S34, 2001.
 - 14) Saga T, Sakahara H, Nakamoto Y, Sato N, Ishimori T, Mamede M, Kobayashi H, **Masunaga S**, Sasai K, Kuroki M and Konishi J. Enhancement of the therapeutic outcome of radio-immunotherapy by combination with whole-body mild hyperthermia. *Eur J Cancer*, 37(11), 1429-1434, 2001.
 - 15) **Masunaga S**, Ono K, Kirihata M, Takagaki M, Sakurai Y, Kinashi Y, Kobayashi T, Nagasawa H, Uto Y and Hori H. Evaluation of potential of α -amino alcohol para-boronophenylalaninol as a boron carrier in boron neutron capture therapy, referring to the effect on intratumor quiescent cells. *Jpn J Cancer Res*, 92(9), 996-1007, 2001.
 - 16) Tano K, Iwamatsu Y, **Yasuhira S**, Utsumi H and Takimoto K.: Increased base change mutations at G:C pairs in *Escherichia coli* deficient in endonuclease III and VIII. *J. Radiat. Res*, 42, 409-413, 2001.
 - 17) **Masunaga S**, Ono K, Takahashi A, Takagaki M, Kinashi Y and Ohnishi T. Radiobiological characteristics of solid tumors depending on the p53 status of the tumor cells, with emphasis on the response of intratumor quiescent cells. *Eur J Cancer*, 38, 718-727, 2002.
 - 18) **Masunaga S** and Ono K. Significance of the response of quiescent cell populations within solid tumors in cancer therapy. *J Radiat Res*, 43, 11-25, 2002.
 - 19) Kinashi Y, **Masunaga S** and Ono K.: Mutagenic effect of borocaptate sodium and boronophenylalanine in neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54(2), 562-567, 2002.
 - 20) **Masunaga S**, Ono K, Takahashi A, Sakurai Y, Kobayashi T and Ohnishi T.: Impact of the p53 status of the tumor cells on the tumor response to reactor neutron beams, referring to the response of intratumor quiescent cells. *Int J Mol Med*, 10 (Suppl 1), S13, 2002.
 - 21) **Masunaga S**, Ono K, Takahashi A, Sakurai Y, Kobayashi T, Takagaki M, Kinashi Y and Ohnishi T.: Impact of the p53 status of the tumor cells on the effect of reactor neutron beam irradiation, with emphasis on the response of intratumor quiescent cells. *Jpn J Cancer Res*, 93, 1366-1377, 2002.
 - 22) **Masunaga S**, Ono K, Takahashi A, Ohnishi K, Ohnishi T, Suzuki M, Nagata K, Kinashi Y,

Nagasawa H, Uto Y and Hori H.: Usefulness of combined treatment with mild temperature hyperthermia and/or tirapazamine in the treatment of solid tumors: its independence of p53 status. *Cancer Science*, (in press).

- 23) **Masunaga S** and Ono K. Significance of the response of intratumor quiescent cells in cancer therapy. *Recent Research in Radiology*, (in press).
- 24) **Masunaga S**, Ono K, Kirihata M, Takagaki M, Sakurai Y, Kinashi Y, Kobayashi T, Suzuki M, Nagata K, Nagasawa H, Uto Y and Hori H.: Potential of α -amino alcohol *p*-boronophenylalaninol as a boron carrier in boron neutron capture therapy, referring to that of its enantiomers. *J Cancer Res Clin Oncol*, (in press).
- 25) Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, **Masunaga S**, and Nishimura Y.: Additive effects of radiation and docetaxel on murine SCCVII tumors in vivo; special reference to changes in the cell cycle. *Radiat Res*, (in press)
- 26) 増永慎一郎、小野公二：癌治療における休止期腫瘍細胞の意義、癌の臨床、第47巻、第1号、64-67、2001.

2) 口頭発表

- 1) **Masunaga S**, Ono K, Hori H, Suzuki M, Kinashi Y, Takagaki M, Kasai S, Nagasawa H and Uto Y.: Change in oxygenation status in intratumor total and quiescent cells following various DNA-damaging treatments. Presented at the International Congress on Radiation Oncology (ICRO) 2001. Melbourne, Australia, January 30 - February 2, 2001.
- 2) **Masunaga S**, Ono K, Suzuki M, Kinashi Y and Takagaki M.: Radiobiological significance of apoptosis and micronucleation in intratumor quiescent cells after gamma-ray irradiation. Presented at the 87th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA, November 25 - 30, 2001.
- 3) **Masunaga S**, Takahashi A, Ohnishi T, Takagaki M, Kinashi Y and Ono K.: Radiobiological characteristics of solid tumors depending on the p53 status of the tumor cells -- reference to the response of intratumor quiescent cells. Presented at the 6th International Symposium on Predictive Oncology and Therapy. Paris, France, February 8 - 12, 2002.
- 4) **Yasuhira S** and Akasaka S.: Analysis of the SRS2-homolog in fission yeast. 2nd International Fission Yeast Meeting, Kyoto, Japan March 2002
- 5) **Masunaga S**, Sakurai Y, Takagaki M, Kinashi Y and Ono K.: Impact of the p53 status on the effect of reactor neutron beam irradiation on intratumor total and quiescent cell populations. Presented at the 2nd International Workshop on Space Radiation Research. Nara, Japan, March 11 - 15, 2002.
- 6) Hiraoka M, Nagata Y, Ogura M, Kawamura S, Akuta K, Kanamori S, Mitsumori M, Okuno Y, Horii N, Nishimura Y and **Masunaga S**: Clinical results of radiofrequency hyperthermia for primary and secondary malignant liver tumors. Presented at the 3rd Asian Congress on Hyperthermic Oncology and the 9th Chinese Symposium on Hyperthermic Oncology, Zhengzhou, China, April 10-13, 2002.
- 7) **Masunaga S**, Ono K, Takahashi A, Sakurai Y, Kobayashi T, Kinashi Y and Ohnishi T.: Significance of the p53 status of the tumor cells in neutron capture therapy. Presented at the 10th International Congress on Neutron Capture Therapy, 8-13, September, 2002, Essen, Germany.
- 8) Ono K, **Masunaga S**, Kinashi Y and Takagaki M.: Results of BNCT to brain tumors in KUR. Presented at the 10th International Congress on Neutron Capture Therapy, 8-13, September, 2002, Essen, Germany. (Plenary Lecture)
- 9) Kinashi Y, **Masunaga S** and Ono K.: The biological effect of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor wortmannin for neutron capture therapy. Presented at the 10th International Congress on Neutron Capture Therapy, 8-13, September, 2002, Essen, Germany.
- 10) Murayama C, Kamijyo A, Gyoda N, Suzuki K, **Masunaga S**, Kubota T, Sadahiro S, Tazawa

- S, Tsujitani M and Ohizumi Y.: The p53 status of tumor cells controlled hypoxic fractions and affected PR-350-induced radiosensitization in solid tumors. Presented at the 21st Annual ESTRO Meeting, Praha, Czech, September 17-21, 2002.
- 11) **Masunaga S**, Ono K, Takahashi A, Sakurai Y, Kobayashi T and Ohnishi T.: Impact of the p53 status of the tumor cells on the tumor response to reactor neutron beams, reference to the response of intratumor quiescent cells. Presented at the 7th World Congress on Advances in Oncology and the 5th International Symposium on Molecular Medicine, 10-12 October, 2002, Crete Maris, Hotel, Hersonissos, Crete, Greece.
 - 12) **Masunaga S**, Ono K, Takahashi A, Ohnishi K, Ohnishi T, Suzuki M, Nagata K, Kinashi Y, Nagasawa H, Uto Y and Hori H.: Usefulness of combined treatment with mild hyperthermia and/or tirapazamine in the treatment of solid tumors consisting of mutated p53 status cells. Presented at Second International Conference on Translational Research and Pre-Clinical Strategies in Radio-Oncology. Lugano, Switzerland, March 16-19, 2003.
 - 13) 増永慎一郎、櫻井良憲、古林 徹、長谷川雪憲、高垣政雄、木梨友子、小野公二：マウス腫瘍における再酸素化現象に基づく原子炉中性子線の放射線生物学的特徴、第267回日本医学放射線学会関西地方会、2001, 3. 10、京都
 - 14) 増永慎一郎、小野公二、櫻井良憲、古林 徹、木梨友子：異なるカドミ(Cd)比を有する2種類の中性子線ビーム照射による4種類の腫瘍細胞におけるアポトーシス及び微小核出現頻度、日本医学放射線学会第40回生物部会学術大会、2001. 4. 5-6、神戸.
 - 15) 増永慎一郎、小野公二、鈴木 実、木梨友子：抗休止期細胞効果も加味したPaclitaxel併用による放射線増感効果、第60回日本医学放射線学会学術発表会、2001. 4. 4-7、神戸.
 - 16) 増永慎一郎：放射線生物学、近畿大学医学部放射線医学教室講義、2001.6.5.
 - 17) 増永慎一郎、小野公二、鈴木 実、高垣政雄、木梨友子、堀 均、永澤秀子、宇都義浩：薬剤処置時における休止期(Q)腫瘍細胞効果から見た低温度温熱処置(MTH)の意義、第3回関西ハイパーサーミア研究会、2001. 6. 9.
 - 18) 増永慎一郎：放射線生物学、近畿大学医学部放射線医学教室講義、2001.6.26.
 - 19) 増永慎一郎：放射線生物、第12回放射線科専門医一次試験講習会にて講演、2001. 7. 9-11、東京.
 - 20) 増永慎一郎、小野公二：制癌剤治療におけるマイルドハイパーサーミアの意義、日本ハイパーサーミア学会第18回大会、2001, 9. 7-8、東京.
 - 21) 増永慎一郎、小野公二、高垣政雄、木梨友子、櫻井良憲、古林 徹、切畑光統、永澤秀子、宇都義浩、堀 均： α アミノアルコールp-Boronophenylalaninol- ^{10}B (BPA-ol)の中性子捕捉療法における硼素キャリアとしての可能性の評価、日本ハイパーサーミア学会第18回大会、2001, 9. 7-8、東京.
 - 22) 増永慎一郎、小野公二、高垣政雄、木梨友子、大西武雄：固形腫瘍内全腫瘍細胞及び休止期腫瘍細胞の放射線感受性並びに低酸素細胞分画の大きさに与えるp53 statusの影響、日本放射線影響学会第44回大会、2001. 10. 29-31、大阪.
 - 23) 安平進士、赤阪 進：「分裂酵母RAD6相同経路の解析」、日本放射線影響学会第44回大会、大阪、2001年10月
 - 24) 土居崇、張秋梅、田野恵三、安平進士、米井脩治：分裂酵母S.pombeにおけるMutYホモログSpMYHの解析、日本放射線影響学会第44回大会、大阪、2001年10月
 - 25) 田野恵三、安平進士、土居崇、張秋梅、米井脩治、内海博司：分裂酵母のMutY homologのクローニングとその遺伝子破壊株の樹立、日本放射線影響学会第44回大会、大阪、2001年10月
 - 26) 増永慎一郎、小野公二、木梨友子：休止期及び全腫瘍細胞の放射線感受性並びに低酸素細胞分画に与えるp53 statusの影響、日本放射線腫瘍学会第14回大会、2001. 11. 22-24、大阪.
 - 27) 安平進士、赤阪 進：分裂酵母SRS2ホモログの解析、第24回日本分子生物学会年

横浜、2001年12月

- 28) 土居崇、張秋梅、田野恵三、安平進士、米井脩治：分裂酵母*S.pombe*におけるMutYホモログSpMYHの解析、第24回日本分子生物学会年会、横浜、2001年12月
- 29) 増永慎一郎：臨床腫瘍学、癌の疫学、放射線防護、癌治療における休止期腫瘍細胞の意義、徳島大学工学部生物工学科講義及びセミナー、2002. 1. 10-11、徳島。
- 30) 増永慎一郎、小野公二、櫻井良憲、木梨友子、高橋昭久、大西 健、大西武雄：硼素中性子捕捉反応による腫瘍効果に対するp53 statusの影響、日本医学放射線学会第41回生物部会学術大会、2002. 4. 4-5、神戸。
- 31) 小野公二、増永慎一郎、木梨友子、櫻井良憲、笹岡 敏、丸山一雄：血管系に対する選択的照射法の開発・第一報、日本医学放射線学会第41回生物部会学術大会、2002. 4. 4-5、神戸。
- 32) 増永慎一郎、小野公二、木梨友子：低温度温熱処置、Tirapazamine投与併用による放射線増感作用に与える腫瘍細胞のp53 statusの影響、第61回日本医学放射線学会学術発表会、2002. 4. 4-6、神戸。
- 33) 増永慎一郎：放射線生物学、近畿大学医学部放射線医学教室講義、2002.5.21-22。
- 34) 増永慎一郎、小野公二：癌治療における静止期腫瘍細胞の意義、第8回癌治療増感研究会第4回癌治療増感研究シンポジウム、2002. 5. 31-6. 1、淡路島。
- 35) 小野公二、増永慎一郎、木梨友子、鈴木実、永田憲司、櫻井良憲：領域選択的照射から細胞選択的照射へ—硼素中性子捕捉療法(BNCT)による挑戦—、2002, June, 21-22, 日本医学放射線学会生物部会第32回放射線による制癌シンポジウム、秋田。
- 36) 増永慎一郎：放射線生物、第13回放射線科専門医一次試験講習会にて講演、2001. 7. 8-10、東京。
- 37) 永田靖、光森通英、荒木則雄、河村幸子、小倉昌和、増永慎一郎、平岡真寛：肝腫瘍に対する温熱療法—温度測定結果と治療成績を中心に—、2002, September, 13-14, 日本ハイパーサーミア学会第19回大会、名古屋。
- 38) 土居崇、張秋梅、田野恵三、安平進士、米井脩治：分裂酵母*S.pombe*におけるGOシステムに關与するDNAグリコシラーゼの同定、日本放射線影響学会第45回大会、仙台、2002年9月
- 39) 田野恵三、安平進士、園田英一郎、武田俊一、内海博司：ニワトリDT40細胞を用いた相同組み換え阻害剤のスクリーニングの試み、日本放射線影響学会第45回大会、仙台、2002年9月
- 40) 加藤逸郎、大林茂樹、小野公二、増永慎一郎、中澤光博、由良義明：ヌードマウス移植ヒト口腔扁平上皮癌に対するホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の有効性について、2002, October, 1-3、第61回日本癌学会総会、東京。
- 41) 増永慎一郎、小野公二、鈴木実、永田憲司、高橋昭久、大西武雄：硼素中性子捕捉反応による抗腫瘍効果に対するp53 Statusの關与の可能性、2002, October, 1-3、第61回日本癌学会総会、東京。
- 42) 増永慎一郎：放射線腫瘍学総論、癌の疫学、放射線防護、休止期腫瘍細胞反応から見た癌治療、徳島大学工学部生物工学科講義及びセミナー、2002. 11. 7-8、徳島。
- 43) 増永慎一郎、小野公二、鈴木 実、永田憲司、木梨友子：低温度温熱処置、Tirapazamine投与併用によるDNA損傷処置増感作用に与えるp53の影響、日本放射線腫瘍学会第15回大会、2002. 11. 21-23、東京。
- 44) 小野公二、増永慎一郎、永田憲司、鈴木実、木梨友子、池田正浩、櫻井良憲、古林徹、丸橋晃、宮武伸一、黒岩敏彦、加藤逸郎、由良義明、切畑光統：硼素中性子捕捉療法の適応癌腫の拡大にむけて、京都大学原子炉実験所第37回学術講演会報文集 2003年1月、pp 50-51。
- 45) 鈴木実、永田憲司、木梨友子、増永慎一郎、小野公二、櫻井良憲：肝腫瘍に対する硼素中性子捕捉療法の基礎的検討、京都大学原子炉実験所第37回学術講演会、2003. 1. 29-30。

研究成果

1. はじめに

近年、放射線照射や抗癌剤投与などによるDNA損傷処置を修飾する様々な薬剤ないし処置が考案され、これらの固形腫瘍に対する有用性を示した報告も多く見受けられている。しかし、従来の腫瘍学研究においては、固形腫瘍全体その中でも盛んに分裂増殖を繰り返す増殖期(P)腫瘍細胞に対する効果の分析を主体としており、固形腫瘍内で死滅はしていないが分裂もしない静止期(Q)細胞に対する効果の分析はほとんどなされていない。ただし、これまでもこれに近い研究としては、培養液中にスフェロイドを作成し種々の処置後に、腫瘍内Q細胞に似た性質を有すると考えられるスフェロイドの中心部付近の生存する腫瘍細胞を取り出し、その反応を検出するというものがあったが、実験動物に移植されたままの状態での腫瘍内Q細胞の反応を直接検出した研究は、我々のこれまでの研究を除けば、ほとんど皆無に等しい。他方、これまでの腫瘍学研究に用いられた実験動物腫瘍に比べ、人癌にはQ腫瘍細胞が多く含まれており、この点が人癌の大きな特徴の一つとされている。さらにQ細胞は、腫瘍内のP細胞に比べ、潜在的致死的障害からの修復能及び低酸素細胞分画が大きいために、放射線抵抗性であると考えられており、その不均一で乏しい血管分布のために低栄養状態並びに低酸素分圧下に置かれQ細胞には十分な量の抗癌剤が到達しにくく、放射線治療や抗癌剤投与後の癌の再発の原因の一つに、十分に制御され得なかったQ腫瘍細胞の残存が挙げられているほどである。

そこで我々は、我々の手で開発した、BrdUの連続投与による固形腫瘍内Q細胞の同定に、細胞の分裂死(増殖死)と密接に関連する微小核の出現頻度またはアポトーシス検出法とを結合させた腫瘍内Q細胞の反応を選択的に検出する方法を、放射線照射や抗癌剤投与等のDNA損傷処置の有効性の評価に用いてきたが、今回は、微小核やアポトーシスの検出に加え、腫瘍内Q細胞内に出現する各種の遺伝子産物の挙動を蛍光物質標識抗体を用いた免疫蛍光染色法により分布部位も含めて検出することを目的とする。さらに、ヌードマウスに遺伝子状態(Status)の明らかとなっている細胞系を移植し、固形腫瘍作成後に上記の手法を施行することによって、Q腫瘍細胞の特性と遺伝子状態との関連も明らかにしたいと考える。

2. 研究成果の概要

まず、細胞の分裂死(増殖死)に密接に関連するとされる微小核出現率を指標に感受性を検出してきたが、アポトーシス死を指標とする感受性の検出法もまた、我々が開発した固形腫瘍内静止期(Q)細胞の感受性検出法に適用可能であることが、分裂死を主体とするものからアポトーシス死を主体とするものまでの4種類の腫瘍細胞系を用いることによって確認された(文献7, 11)。

低酸素細胞に対する効果があるとされる生体還元物質のTirapazamine (TPZ)投与を低温度温熱処置と併用することによって、固形腫瘍内Q細胞の感受性を高めることができることを明らかにし得た。いうまでもなく腫瘍内全腫瘍細胞(P+Q細胞)の感受性も向上し得た。さらに近年、放射線増感作用に期待を持たれている新規抗癌剤のTaxane類(Paclitaxel)も、アポトーシス死及び微小核出現率を指標とした分析では、P細胞に対する放射線増感作用のみが強くQ細胞に対してはほとんど認められず、Q細胞の制御にはやはりTPZとの併用が必要とされる事実も明らかになっている(文献8)。

さらにアポトーシス死及び微小核出現率の双方を指標として、新規に開発された中性子捕捉療法用熱中性子捕捉化合物である l - p -Boronophenylalanine- ^{10}B (BPA)の α アミノアルコール体 l - p -Boronophenylalaninol (BPA-ol)が、固形腫瘍内全腫瘍細胞(P+Q)細胞とQ細胞の両方の感受性を共に高め、TPZと低温度温熱処置との併用でQ細胞の感受性をさらに高めることができ、有望な中性子捕捉化合物の一つであることが明らかになった(文献15)。さらには、その光学異性体である d - p -BPA-olも l - p -BPA-olと同様、またはそれ以上に有望な中性子捕捉化合物の一つであることも明らかになっている(文献24)。

一方、放射線感受性に大きな影響を与えるとされる腫瘍細胞のp53 statusとQ細胞の感受性との関係については、p53 statusがwild typeであろうとmutation typeであろうと、Q細胞とP+Q細胞との間の放射線感受性の差は、アポトーシス死及び微小核出現率を指標とする限り、ほぼ変化せず一定であり、腫瘍治癒の視点から見るとQ細胞の感受性を上昇させP+Q細胞との間の感受性の差を縮小させる努力がp53 statusにかかわりなく必要であることも明らかになった(文献17)。他方、中性子捕捉療法との関連では、固形腫瘍内においては熱中性子捕捉化合物である ^{10}B 化合物由来の ^{10}B はP細胞によく集積しQ細胞には集積しにくいという特性が認められるが、この特性はp53 mutation-type 腫瘍よりもp53 wild-type 腫瘍でより顕著に認められることが明らかになり、Q細胞とP+Q細胞との間の感受性の差を縮小させるという点から見ると、p53 mutation-type 腫瘍の方がp53 wild-type 腫瘍よりも中性子捕捉療法の良い適応となることが示された(文献20, 21)。これは、p53 status が変異しやすいとされる悪性腫瘍の制御に中性子捕捉療法がある程度有用である事を示唆している。また、生体還元物質や低温度温熱処置との併用がp53 wild-type 腫瘍内のQ細胞を増感し得るという事実を我々はすでに明らかにしてきたが、p53 mutation-type 腫瘍においても同等に有効であり、この併用処置による増感効果は、p53-independentであることも明らかにし得た(文献24)。

3. 将来展望

以上の如く、当初目標としていた各種の遺伝子産物の挙動の検出は、予定研究期間内では実現できなかったが、将来的には実現させたいと考えており、最終的には、各種遺伝子状態とQ腫瘍細胞の特性との関係を明らかにしたい。癌治療に対して抵抗性とされるQ腫瘍細胞の治療効果に関しても腫瘍細胞の各種の遺伝子状態が先行指標の一つとして認定されれば、Q腫瘍細胞に対する効果を加味した至適な固形腫瘍治療法の選別と同時に、Q腫瘍細胞の治療効果の予想から見た癌治療法の個別化も可能となり得るであろう。

他方、当実験所で施行可能な中性子捕捉療法に関しては、これまでの研究成果からも明らかになっているように、Q細胞への分布量が非常に少ないとされる従来の中性子捕捉化合物の短所を、Q細胞への効果の顕著なTPZを基とした新規の中性子捕捉化合物の開発によって克服し、従来の中性子捕捉化合物との併用も考慮しつつ、より効果的な中性子捕捉療法の実現に向けて努力していきたい。